



(19)

(11) Publication number:

11349481 A

Generated Document.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 11104085

(51) Intl. Cl.: A61K 31/445 A61K 31/00 A61K 31/00  
A61K 31/47 A61K 31/505

(22) Application date: 12.04.99

(30) Priority: 10.04.98 JP 10 99481

(43) Date of application  
publication: 21.12.99(84) Designated  
contracting states:

(71) Applicant: EISAI CO LTD

(72) Inventor: IIMURA YOICHI  
YAMANISHI YOSHIHARU  
SENAGA MASAHIRO  
SUGIMOTO HACHIRO

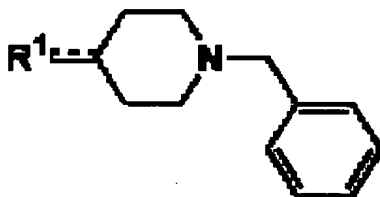
(74) Representative:

(54) SIGMA RECEPTOR-  
BINDING AGENT

## (57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a sigma receptor-binding pharmaceutical agent highly effective in antagonism or pungency to a sigma receptor, having safety and useful as a preventive, therapeutical and ameliorative agent, etc., for schizophrenia and aporioneurosis by including a specific benzylpiperidine derivative as an active component.

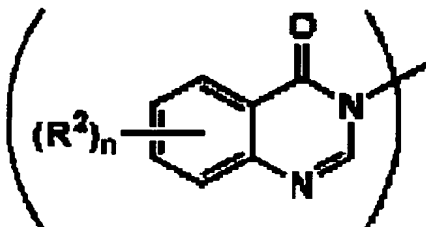
SOLUTION: This pharmaceutical agent is prepared by including a benzylpiperidine of formula I [the bond of formula II is a single or double bond; R1 is an atomic group of formula III or the like; R2 is H or a lower alkoxy; (n) is 0-4] or its pharmacologically acceptable salt [e.g. 1-benzyl-4-(3,4-dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)piperidine, or the like] as an active component. The dose of the compound of formula I is pref. 1-500 mg/day and the pharmaceutical agent is oral administration, by intravenous injection, by intramuscular injection, by per rectum administration or by percutaneous administration.



I



II



III

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-349481

(43) 公開日 平成11年(1999)12月21日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>A 6 1 K 31/445  
31/00

識別記号

6 2 6

F I

A 6 1 K 31/445  
31/00

6 2 6 N

6 2 6 G

6 2 6 K

6 2 6 H

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-104085

(22) 出願日 平成11年(1999) 4 月12日

(31) 優先権主張番号 特願平10-99481

(32) 優先日 平10(1998) 4 月10日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番10号

(72) 発明者 飯村 洋一

茨城県つくば市二の宮 4-5-87

(72) 発明者 山西 嘉晴

茨城県竜ヶ崎市長葉 3-2-4

(72) 発明者 世永 雅弘

茨城県つくば市松代 3-23-1-509

(72) 発明者 杉本 八郎

茨城県牛久市上柏田 1-26-7

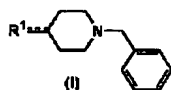
(54) 【発明の名称】 シグマ受容体結合剤

(57) 【要約】

【課題】 シグマ受容体結合作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤、より具体的にはシグマ受容体拮抗作用または刺激作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤、さらに具体的には例えば精神分裂病、不安症の予防・治療・改善剤、知的機能改善剤を提供する。

【解決手段】 下記一般式で表されるベンジルピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするシグマ受容体結合剤。

【化1】



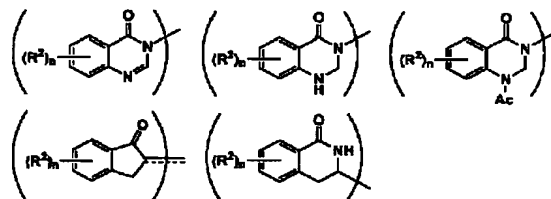
【式中下記一般式で表される結合

【化2】

-----

は単結合または二重結合を、R¹は、下記から選ばれたいずれかの原子団

【化3】

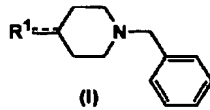


(式中R²は、水素原子または低級アルコキシ基を、nは0または1~4の整数を、Acはアセチル基を意味する。)を意味する。]

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式で表されるベンジルピペリジン誘導体(I)またはその薬理的に許容される塩を有効成分とするシグマ受容体結合剤。

【化1】



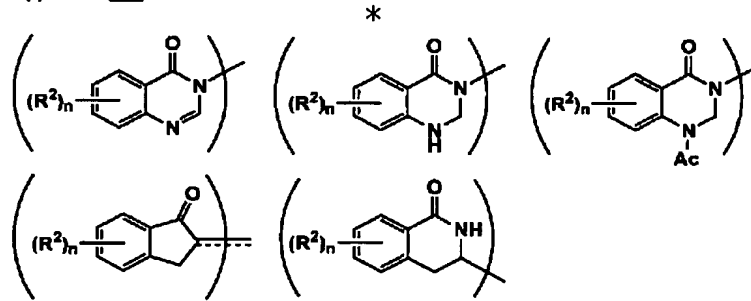
\*【式中下記一般式で表される結合

【化2】

-----

は単結合または二重結合を、R<sup>1</sup>は、下記から選ばれたいずれかの原子団

【化3】



(式中R<sup>2</sup>は、水素原子または低級アルコキシ基を、nは0または1～4の整数を、Acはアセチル基を意味する。)を意味する。]

【請求項2】 ベンジルピペリジン誘導体がシグマ受容体拮抗剤またはシグマ受容体刺激剤である、請求項1記載のシグマ受容体結合剤。

【請求項3】 請求項1記載のシグマ受容体結合剤を有効成分とする、シグマ受容体拮抗作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

【請求項4】 請求項1記載のシグマ受容体結合剤を有効成分とする、シグマ受容体刺激作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤。

【請求項5】 請求項1記載のシグマ受容体結合剤を有効成分とする、精神分裂病予防・治療・改善剤。

【請求項6】 請求項1記載のシグマ受容体結合剤を有効成分とする、不安症予防・治療・改善剤。

【請求項7】 請求項1記載のシグマ受容体結合剤を有効成分とする、知的機能改善剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、シグマ受容体結合作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤、より具体的にはシグマ受容体拮抗作用または刺激作用が有効な疾患の予防・治療・改善剤、さらに具体的には例えば精神分裂病、不安症の予防・治療・改善剤、知的機能改善剤に関する。

【0002】

【発明の背景】シグマ受容体は、Martinらにより、モルヒネ等が結合し幻覚作用を発現するオピエート受容体のサブタイプの一つとして1976年に提唱されたものであるが、その後の研究により非オピエート受容体であることが明らかになった。さらに大半の抗精神病薬(精神分裂

病治療薬)がシグマ受容体に親和性を有すること、特にその優れた治療効果により臨床で汎用されているハロペリドール(Haloperidol)も、シグマ受容体に対しても強い親和性を有することが明らかになり、シグマ受容体が抗精神病薬の作用メカニズムに大きく関わっていると考えられるに至った。一方、ハロペリドール等の従来の抗精神病薬は、ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用が主な作用発現メカニズムであり、それに伴う錐体外路症状等の副作用発現が避けられなかった。このような背景から、シグマ受容体結合作用を有する化合物が新たな疾患の治療薬、特に錐体外路症状等の副作用発現を伴わない精神分裂病治療・改善剤、抗不安症剤、さらに好ましくは感情の平坦化・意欲減退・言語の貧困などを主症状とする精神分裂病の陰性症状の治療・改善剤として期待されている。

【0003】

【従来技術】シグマ受容体結合作用を有する化合物としては、例えば特表平5-505172号公報に開示された1-シクロプロピルメチル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]ピペリジン・臭化水素酸塩(コード名: DuP734)等の1-シクロアルキルピペリジン類、WO92/1259号公報に記載されたN,N-ジプロピル-2-[4-メトキシ-3-(2-フェニルエトキシ)フェニル]エチルアミン・塩酸塩(コード名: NE-100)等の(アルコキシフェニル)アルキルアミン誘導体、その他 N-アリルノルメタゾシン(コード名: SKF-10047)、1-(3,4-ジメトキシフェネチル)-4-(3-フェニルプロピル)ピペラジン・二塩酸塩(コード名: SA4503)等がこれまでに知られている。

【0004】

【本発明が解決しようとする問題点】しかしながら、従来のシグマ受容体結合剤はまだ開発途上であり、臨床で有効性・安全性が確認された薬剤はまだなかった。従って、臨床上有用性の高いシグマ受容体結合剤はまだ開発

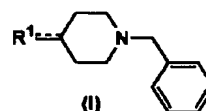
されていないのが現状であり、従来の公知化合物とは構造上異なる、有効性と安全性のバランスが取れた新たな化合物が求められていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】そこで本発明者らは、上記問題点の解決を目指し、かつ有効性・安全性が高いシグマ受容体結合剤を開発すべく、長年にわたり鋭意研究を重ねてきた。その結果意外にも、下記構造式で表されるベンジルピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩が、所期の目的を達することを見出し本発明を完成するに至った。

【0006】ここで、本発明にかかるシグマ受容体結合剤とは、下記一般式で表されるベンジルピペリジン誘導体(I)またはその薬理学的に許容される塩である。

\*【0007】  
【化4】

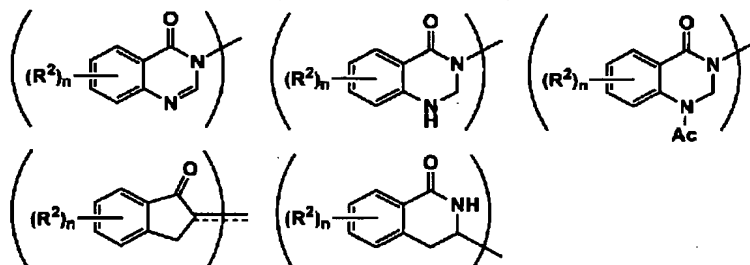


【0008】式中下記一般式で表される結合  
【0009】  
【化5】



【0010】は単結合または二重結合を、R<sup>1</sup>は、下記から選ばれたいずれかの原子団

【0011】  
【化6】



【0012】(式中R<sup>2</sup>は、水素原子または低級アルコキシ基を、nは0または1~4の整数を、Acはアセチル基を意味する。)を意味する。

【0013】また薬理学的に許容される塩とは、ベンジルピペリジン誘導体(I)と付加塩を形成するものであれば限定されないが、具体的には例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸の付加塩、酢酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸の付加塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸の付加塩、その他アミノ酸の付加塩等を挙げることができる。

【0014】なお本発明にかかるベンジルピペリジン誘導体(I)においては、光学異性体あるいは幾何異性体が存在することもあるが、本発明は限定されずいずれか一種の光学異性体でもよく、混合物であってもよい。また幾何異性体についても同様に限定されず、いずれか一種あるいは混合物であってもよい。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一あるいは混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

【0015】次に本発明化合物の投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤、軟膏、貼付剤等の外用剤、坐剤および注射用製剤等が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

【0016】すなわち経口製剤を製造するには、本発明化合物と賦形剤、さらに必要に応じて酸化防止剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた

後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

【0017】賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

【0018】また注射用製剤を製造する際には、本発明化合物にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、酸化防止剤などを加えて、常法により製剤化する。

【0019】外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあ

たり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。

【0020】使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、酸化防止剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

【0021】本発明におけるベンジルピペリジン誘導体(I)の投与量は、症状、重症度、年齢、合併症などによって異なり限定されず、また投与経路などによっても異なるが、通常1日あたり0.01mg~2000mgであり、好ましくは0.1mg~1000mgであり、さらに好ましくは1mg~500mgであり、これを経口、静脈内、筋肉内、経直腸または経皮投与する。

【0022】

【発明の効果】次に本発明化合物のシグマ受容体結合剤としての有用性を示すため、以下に効果例としてシグマ受容体結合実験例を掲げるが、本発明化合物の用途がこれらに限定されないことは言うまでもない。本実験はWeber等の方法(Proc. Natl. Acad. Sci. 83, 8784-8788, 1986.)に準拠して行った。

【0023】1) 受容体標本の調製

雄性Sprague Dawleyラット(6~8週齢、体重150~290g)を実験に使用した。ラットを断頭屠殺し、全脳を摘出した。大脳皮質を分離し、10倍量の0.32 Mスクロース中でテフロン ガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズし、1,000×gで10分間遠心分離した。上清を20,000×gで20分間、遠心分離した。得られたペレット(P2画分)を洗浄し、20~100倍量の測定用緩衝液に懸濁して受容体標本として使用した。

【0024】2) 受容体結合の測定

凍結保存した受容体標本を融解し、再懸濁した。各測定は、受容体標本の一部と一定濃度の化合物とトリチウム標識1,3-di-O-tolylguanidineとともに測定用緩衝液で最終液量を0.5 mlとして室温で90分インキュベートした。Brandel Model M 30Rセルハーベスターを使用し、Whatman GF/Bガラスフィルターを通して急速濾過によりインキュベーションを停止した。フィルターを5 mlの氷冷50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)で2回洗浄した。フィルター上に保持された放射能を、シンチラント(ACS II) 5 mlを使用して液体シンチレーションカウンターで測定

した。特異的結合は、非標識化合物(ハロペリドール10mM)の非存在下で測定した総結合から、非標識化合物の存在下で測定した非特異的結合を差し引いて算出した。その後、化合物添加による阻害率を求めた。

【0025】計算式を以下に示す。

結合阻害率(%) = [特異的結合(dpm) - 化合物添加時特異的結合(dpm)] × 100 / [特異的結合(dpm)]

特異的結合 = 溶媒添加時結合 - 非特異的結合

化合物添加時特異的結合 = 化合物添加時結合 - 非特異的結合

【0026】各化合物の測定結果(薬物濃度; 10<sup>-8</sup>M)を以下に示す。(表中、化合物No.は製造例番号を示す。)

【0027】

化合物 阻害(%)

1	42.42
2	31.25
A	31.25

NE-100	37.43
SA4503	34.83

A; 特開平2-169569号公報の実施例38の化合物

[1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシインダノン-2-イル)ピペリジン]

【0028】上記結果から、本発明化合物の有する優れたシグマ受容体結合作用が明らかである。続いて本発明化合物を具体的に説明するために、以下に製造例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

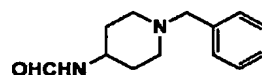
【0029】

【製造例】製造例1 1-ベンジル-4-(3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリン-3-イル)ピペリジンの合成

(1) 1-ベンジル-4-ホルミルアミノピペリジン

【0030】

【化7】



【0031】4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 5.00g(26.3mmol)を、99%干酸 25mlに溶解し、12時間加熱還流した。氷冷下、炭酸水素ナトリウムおよび8N水酸化ナトリウム水溶液にてpH10に調整した後、酢酸エチル 100mlにて抽出し、有機層を飽和食塩水 100mlにて洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮して得られた残渣を(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製し、標識化合物 4.63gを得た。(収率; 81%)

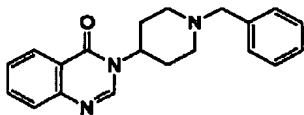
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.48(2H, ddd, J=4Hz, J=11Hz, J=12Hz), 1.86-1.94(2H, m), 2.11(2H, dt, J=2Hz, J=1

2Hz)、2.77-2.86(2H,m)、3.48(2H,s)、3.82-3.94(1H,m)、5.78-5.86(1H,m)、7.22-7.34(5H,m)、8.09(1H,s)。

【0032】(2) 1-ベンジル-4-(3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリン-3-イル)ピペリジン

【0033】

【化8】



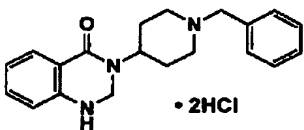
【0034】1-ベンジル-4-ホルミルアミノピペリジン 1.00g(4.58mmol)中にアントラニル酸 1.26g(9.19mmol)を加え、150℃にて4時間攪拌した。酢酸エチル 100mlにて希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 100mlおよび飽和食塩水 100mlにて洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから再結晶して、標題化合物 0.74gを得た。(収率：51%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)；δ(ppm)1.93-2.06(4H,m)、2.24(2H,dt,J=4Hz,J=12Hz)、3.08(2H,br-d,J=12Hz)、3.58(2H,s)、4.84-4.94(1H,m)、7.26-7.38(5H,m)、7.50(1H,ddd,J=1 Hz,J=7Hz,J=8Hz)、7.68-7.78(2H,m)、8.17(1H,s)、8.31(1H,ddd,J=1Hz,J=2Hz,J=8Hz)。

【0035】製造例2 1-ベンジル-4-(4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ピペリジン・塩酸塩の合成

【0036】

【化9】



【0037】前製造例で得た1-ベンジル-4-(3,4-ジヒドロ-4-オキソキナゾリン-3-イル)ピペリジン 0.50g(1.57mmol)をメタノール 8mlに溶解し、11%塩化水素含有メタノールを加えてpH3~4に調整した。この中に、炭酸水素ナトリウム 0.11g(1.75mmol)を加え、20分間攪拌後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル 50mlにて希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 50mlおよび飽和食塩水 50mlにて洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、標

題化合物の遊離体 0.44gを得た。(収率：87%)  
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)；δ(ppm)1.70-1.80(4H,m)、2.10-2.20(2H,m)、2.94-3.02(2H,m)、3.52(2H,m)、4.28(1H,br-s)、4.57(2H,d,J=3Hz)、4.57-4.66(1H,m)、6.68(1H,dd,J=1Hz,J=8Hz)、6.90(1H,dt,J=1Hz,J=8Hz)、7.24-7.35(6H,m)、7.95(1H,dd,J=2Hz,J=8Hz)。

【0038】上記遊離体 0.15gを常法により塩酸塩とし、エタノールから再結晶して標題化合物 0.12gを得た。

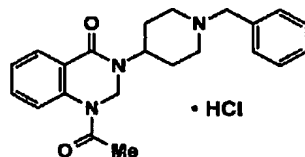
融点：233-236℃。

ESI-MS；m/z=322(M+H<sup>+</sup>)。

【0039】製造例3 1-ベンジル-4-(1-アセチル-4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ピペリジン・塩酸塩の合成

【0040】

【化10】



【0041】前製造例で得た1-ベンジル-4-(4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ピペリジン 0.15g(0.47mmol)をピリジン 3mlに溶解し、無水酢酸 1.5mlを加えた。室温にて4時間攪拌した後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 20mlにて希釈した。有機層をさらに飽和炭酸ナトリウム水溶液 20mlおよび飽和食塩水 20mlにて洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減圧濃縮して得られた残渣を(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製して、標題化合物の遊離体 0.12gを得た。(収率：71%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)；δ(ppm)1.64-1.94(4H,m)、2.13(2H,t,J=12Hz)、2.25(3H,br-s)、2.98(2H,bd,J=12Hz)、3.52(2H,s)、4.48-4.58(1H,m)、5.17(2H,br-s)、7.18-7.37(7H,m)、7.52(1H,dt,J=2Hz,J=8Hz)、8.07(1H,dd,J=2Hz,J=8Hz)。

【0042】これを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して標題化合物 0.12gを得た。

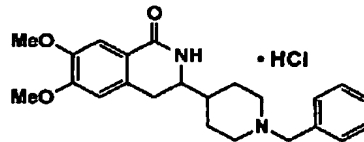
30 融点：218-223℃。

ESI-MS；m/z=364(M+H<sup>+</sup>)。

【0043】製造例4 1-ベンジル-4-(6,7-ジメトキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)ピペリジン塩酸塩の合成

【0044】

【化11】



【0045】特開平2-169569号公報の実施例38に従って製造した1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシインドanon-2-イル)ピペリジン 1.00g(2.74mmol)をベンゼン 4.89ml(54.7mmol)に溶解し、濃硫酸 1.46ml(27.3mmol)およびアジ化ナトリウム 0.27g(4.15mmol)を加えた。65℃にて24時間攪拌した後、氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液にてpH10に調整し、酢酸エチル 50ml×2にて抽出した。有機層を飽和食塩水 50mlにて洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、減

50 圧濃縮して得られた残渣を(NH)シリカゲルカラムクロマ

(6)

特開平 1 1 - 3 4 9 4 8 1

9

10

トグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)にて精製して、標題化合物の遊離体 0.25gを得た。(収率; 24%)  
これをさらに酢酸エチルから再結晶して、より高純度の  
標題化合物の遊離体 0.18gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.32-1.54(3H, m)、1.7  
3(2H, dd,  $J=12\text{Hz}$ ,  $J=23\text{Hz}$ )、1.93(2H, br-t,  $J=12\text{Hz}$ )、2.79-  
2.99(4H, m)、3.43-3.50(1H, m)、3.49(2H, s)、3.93(6H, s)、\*

\* 5.96(1H, br-s)、6.65(1H, s)、7.23-7.35(5H, m)、7.55(1H,  
s)。

【 0 0 4 6 】これを常法により塩酸塩とし、エタノール  
/ジエチルエーテルから再結晶して標題化合物 0.16gを  
得た。

融点; 235-240°C.

ESI-MS;  $m/z=381(\text{M}+\text{H}^+)$ .

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 31/00

6 4 3

A 6 1 K 31/00

6 4 3 D

31/47

6 0 5

31/47

6 0 5

31/505

6 0 5

31/505

6 0 5

// C 0 7 D 211/32

C 0 7 D 211/32

401/04

401/04